〔薬 学 雜 誌〕
YAKUGAKU ZASSHI
86 (2) 140 ~ 148 (1966)

UDC 547.631.6 : 544.81

24. 森 逸男： ハイドロオキシフルオランおよびその誘導体の有機試薬としての
利用研究 (第6報^{*1}) 2',3',6',7'-Hydroxyfluoran
誘導体の金属指示薬への利用^{*2}

Itsuo Mori: Studies on Hydroxyfluoran and Its Derivatives as
Organic Reagents. VI. 2',3',6',7'-Hydroxyfluoran
Derivatives as Metallochromic Indicators.

(Gifu College of Pharmacy^{*3})

Coloration reaction of 2',3',6',7'-tetrahydroxyfluoran derivatives with metal ions is bathochromic and examination was made on the use of these compounds as an indicator of metal ions like Pb, Hg, Bi, Ce, La, Cd, Co, Ni, Cu, Mg, Ca, and Ba chelate titration with 2',3',6',7'- and 1',3',6',8'-tetrahydroxyfluoran derivatives as indicators was carried out using metal solutions of pH 3~4 (ammonium acetate buffer), over pH 3 (dil. HNO₃), pH 4~6 (hexamine buffer), pH 10 (NH₄OH-NH₄Cl buffer), over pH 10 (NH₄OH soln.), and above pH 10 (NaOH soln.). The halogen derivatives (Cl, Br, I) of 3',6',7'- and 3',6',8'-trihydroxyfluoran derivatives effected clearer color change by titration due to the auxochromic effect of the halogen atom, and sensitivity of the color increased in the order of Br, Cl, and I, and the positions of the substituted halogens and hydroxyl also affected sensitivity to coloration, sensitivity decreasing in the order of 4'-, 2'-, 2',4'-halogeno-3',6',7'- and 2',4'-halogeno-3',6',8'-trihydroxyfluoran derivatives. In the hydroxyfluoran-complexone compound, bathochromic coloration occurred in the increasing order of 2',3',6',7'-hydroxyfluoran-iminodiacetic acid, aminoacetic acid-complexone, and hydroxyfluoran.

(Received May 26, 1965)

さきに 3',4',5',6'-hydroxyfluoran (以下 OH・flan と略記する) 誘導体¹⁾ を金属指示薬^{*1} に利用したが, 本報では 2',3',6',7'-, 1',3',6',8'-OH・flan 誘導体¹⁾ の金属指示薬への利用を報告する. Palatý²⁾ は 2',3',6',7'-OH・flan を Bi³⁺, Hg²⁺, Pb²⁺, Cu²⁺, Cd²⁺ の金属指示薬に利用し鋭敏な変色を示すことを報告し, 著者も 2',3',6',7'-OH・flan, -OH・flan iminodiacetic acid (-IDA と略記), -OH・flan aminoacetic acid (-IMA と略記) complexone 体³⁾ および Cl-, Br-3',6',7'-OH・flan 誘導体⁴⁾ は各種金属イオンと鋭敏に発色反応するが, 1',3',6',8'-OH・flan 誘導体はほとんど発色しないことを報告した. 本報では金属イオンと鋭敏な発色反応を示した OH・flan 誘導体の金属指示薬への応用を前報^{*1} にしたがって金属イオンを, その反応する液性によって三群 (酸性域, 弱酸性~中性域, 中性~塩基性域での発色) に大別して, 実験の部に記載した種々の条件下 a~f で検討した. Table には金属指示薬に利用できる OH・flan 体と使用時の液性, 変色およびその色調を示し, 不鮮明なものは省略した. なおこれら金属イオンと 2',3',6',7'-OH・flan 誘導体のキレート組成および安定性などの詳細は後報にゆずる.

酸性域で発色する金属イオンの滴定 OH・flan 誘導体自体は酸性域で黄色を示し金属イオンによる発色が顕著であり, また酸性域では金属イオンの加水分解が抑制されること, 共存する妨害イオンが少ないこと, および OH・flan 体が安定であることなどより酸性域がすぐれた滴定域と考えられる. なお Table の誤差欄は 0.01M 金属標準液 1 ml. に対する定量値と計算値との差として表示した.

(1) Th⁴⁺ の滴定: 2',3',6',7'-OH・flan, 2',3',6',7'-OH・flan complexone, 3',6',7'-OH・flan complexone, 2',4'-

*1 第5報: 本誌, 85, 686 (1965).

*2 日本薬学会85年年会で講演 (1965年10月).

*3 Mitahora-sakanoshita, Gifu.

1) 森: 本誌, 85, 481 (1965).

2) V. Palatý: Chem. & Ind. (London), 18, 241 (1961).

3) 森: 本誌, 85, 486 (1965).

4) 森: 本誌, 85, 679 (1965).

TABLE I. Colour Change of Indicators in EDTA Titration in Acid Medium

No.	Hydroxy-fluorans	Tit. ^{a)}	Colour of blank	Th ⁴⁺			Bi ³⁺			In ³⁺		
				Colour ^{b)}		Error (%)	Colour ^{b)}		Error (%)	Colour ^{b)}		Error (%)
				Start	End		Start	End		Start	End	
1	2',3',6',7'-	a	ln Y	pr Or	pr Y	+0.48	Or	ln Y	0	or P	wk Y	-0.17
2	-OH-IMA ^{c)}	a	wk p Y	p Or	wk Or	0	P	Or	0	or P	or Y	0
		b	Y	br Or	wk or Y	+0.48	P	or Y	+2.24	—	—	—
3	-OH-IDA ^{d)}	a	wk or Y	p Or	or Y	0	v Rd	Or	0	gy p Or	wk br Or	0
		b	ln Y	v rd Or	or Y	+0.48	P	y Or	-0.45	—	—	—
		c	or Y	—	—	—	—	—	—	or P	wk p Or	+0.17
4	4',5'-Cl-2',3',6',7'-	a	Y	or Y	wk Or	0	or Br	Or	-1.66	p Or	br Or	0
		c	or Y	—	—	—	—	—	—	or P	wk p Or	-0.17
5	3',6',7'-	a	gr Y	or Y	pr gr Y	0	Y	gr Y	-0.90	Or	pr Y	-0.17
6	-OH-IDA	a	Y (wk fl)	Or	y Or	+0.48	P	or Y	+0.90	wk p or Y	or Y	-0.24
		b	ln Y	y Or	or Y	+0.31	or P	y Or	0	—	—	—
7	2'-Cl-3',6',7'-	a	ln gr Y (fl)	or Y	pr Y	0	or Y	ln Y	-0.90	egg's Y	wk Y	-0.34
		c	y Gr (fl)	—	—	—	—	—	—	br Or	y Or	0
8	4'-Cl-3',6',7'-	a	Y (wk fl)	br Or	pr Y	-0.61	or Y	pr Y	+0.58	pr Or	or Y	+0.26
		c	wk p Y (fl)	—	—	—	—	—	—	pr or P	pr or Y (fl)	-0.17
9	2',4'-Cl-3',6',7'-	a	gy or Y	p Rd	wk Or	+0.10	wk P	wk p Or	0	P	wk or P	0
		b	or Y	p Rd	wk Or	+0.31	or P	p Or	-4.45	—	—	—
		c	or P (fl)	—	—	—	—	—	—	gy P	wk Or	+0.07
10	2'-Br-3',6',7'-	a	Y (wk fl)	br or Y	pr Y	-0.61	Y	ln Y	0	wk egg's Y	pr Y	0
		c	Y (fl)	—	—	—	—	—	—	pr Or	or Y (fl)	0
11	4'-Br-3',6',7'-	a	or Y (fl)	or Rd	y Or	+0.10	rd Or	br Or	+0.90	rd Crims	pr Or (fl)	0
		b	y Or	—	—	—	br Or	or Y	0	—	—	—
		c	wk p Or (fl)	—	—	—	—	—	—	or Crims	rd Or (fl)	+0.26
12	2',4'-Br-3',6',7'-	a	wk p Or (fl)	rd P	Or	-0.31	p Rd	rd Or	+1.35	pr rd P	wk br Or (fl)	+0.26
		c	wk p Or (fl)	—	—	—	—	—	—	rd P	pr p Or	0
15	2',4'-I-3',6',7'-	a	pr Y	Or	or Y	-0.31	pr Or	or Y	+1.35	wk br Or	or Y	+0.17
		c	or Y (fl)	—	—	—	—	—	—	or Br	y Or	-0.17

No.	Hydroxy-fluorans	Tit. ^{a)}	Colour of blank	Hg ²⁺			Pb ²⁺			Ce ³⁺		
				Colour ^{b)}		Error (%)	Colour ^{b)}		Error (%)	Colour ^{b)}		Error (%)
				Start	End		Start	End		Start	End	
1	2',3',6',7'-	a	ln Y	y Or	ln Y	-0.36	—	—	—	—	—	—
		c	or Y	or Br	or Y	-0.36	wk v Rd	Y (fl)	+0.64	rd P	or Y (fl)	0
		e	p Or (fl)	rd Or	Or	0	wk v Rd	wk Or	+0.64	—	—	—
2	-OH-IMA ^{c)}	a	Y	wk P	y Or	-0.96	—	—	—	—	—	—
		c	Or (fl)	wk v Rd	wk Or	-0.96	wk v Rd	Or	+0.64	P	or P	+1.50
		d	rd P	v Rd	rd Or	+0.85	—	—	—	—	—	—
		e	rd Crims	V	wk rd Or	-0.36	v Rd	wk P	0	—	—	—
3	-OH-IDA ^{d)}	a	ln Y	rd P	pr or Y	-0.36	v Rd	pr Y	-0.89	wk v Rd	Y	+0.85
		c	or Y	Rd	p Or	-0.24	v Rd	y Or	+0.89	v Rd	rd Or	-0.80
		d	p Or	v Rd	p Or	-0.24	—	—	—	—	—	—
		e	rd Or	v Rd	rd Or	-0.36	v Rd	rd Or	+0.64	—	—	—
4	4',5'-Cl-2',3',6',7'-	c	or Y	v Rd	Or	0	dk Or	Or	+0.64	Or	pr or Y	0
		e	or Br	—	—	—	dk Or	pr y Or	+0.89	—	—	—
5	3',6',7'-	c	Y (fl)	or Y (fl)	or Y	+0.85	p Or (fl)	gr Y (fl)	0	dk Y	ln Y	+0.75
		e	y Gr (fl)	or P	p or Y	+1.45	P (fl)	Y (fl)	+1.09	—	—	—
6	-OH-IDA	a	wk Y	or P	or Y	+0.85	—	—	—	Or	pr Y	+0.85
		c	Or	pr P	Or	+2.05	rd P	Or (fl)	-0.64	br Or	pr Y	-0.38
		e	p Or (fl)	pr P	p Or	+1.45	v Rd	p Or	0	—	—	—
7	2'-Cl-3',6',7'-	c	y Gr (fl)	wk Or	egg's Y	+0.24	p Or	Y (fl)	-0.76	rd Or	pr Y (fl)	-0.38
		e	wk Or (fl)	P	wk p Or	-0.24	p Rd	y Or (fl)	-0.64	—	—	—
8	4'-Cl-3',6',7'-	c	wk p Y (fl)	or Y (fl)	Y (wk fl)	-0.64	rd Crims	Y (fl)	-0.13	rd Or	Y gr fl	0
		e	p Or (fl)	or P (wk fl)	Or (fl)	-0.24	rd P	p Or (fl)	-0.73	—	—	—
9	2',4'-Cl-3',6',7'-	a	gy or Y	rd P	or Y	+0.85	—	—	—	or P	Or	0
		c	or P (fl)	v Rd	wk P	-0.96	P	wk Or (fl)	+0.64	v rd P	P Or (fl)	-0.38
		d	Or (fl)	v Rd (fl)	Or (fl)	+0.85	—	—	—	—	—	—
		e	p Rd	rd V	wk P	+0.85	—	—	—	—	—	—

10	2'-Br-3',6',7'-	c	Y (wk fl)	Y	pr Y	+0.12	rd Crims	Y (fl)	-0.89	br Or (fl)	pr Y (fl)	+0.15
		d	wk or Y (fl)	wk p Or	or Y (fl)	-0.24	—	—	—	—	—	—
		e	wk or Y (fl)	wk p Or	or Y (fl)	-0.24	—	—	—	—	—	—
11	4'-Br-3',6',7'-	c	wk p Or (fl)	wk rd Or	wk Or	0	pr p Crims	or Y	+0.64	rd Crims	or Y (fl)	0
		e	br P	rd Or (fl)	or Y (fl)	+0.24	crims P	rd P	+0.89	—	—	—
12	2',4'-Br-3',6',7'-	a	wk p Or (fl)	rd Or	wk rd Or	+1.21	—	—	—	—	—	—
		c	wk p Or (fl)	p Or (fl)	y Or	-0.36	rd Or	Or	0	rd Crims	or Y (fl)	0
		e	br p Or (fl)	—	—	—	rd Crims	wk p Or	0	—	—	—
13	2'-I-3',6',7'-	c	Or (wk fl)	or P	or Y	+0.24	—	—	—	p Or (fl)	pr Y (fl)	0
15	2',4'-I-3',6',7'-	c	or Y (fl)	br Or	or Y	+0.47	rd Or	or Y	+0.13	rd Or	or Y	-0.38
		d	p Or (fl)	v rd Crims	p Or	+0.24	—	—	—	—	—	—
		e	br Or	—	—	—	rd p Or	gy Or	-0.13	—	—	—

a) Tit.: medium of titrations

a: pH 2~3. b: dil. HNO₃ pH<3. c: hexamine buffer, d: NH₄OH·NH₄Cl buffer, e: NH₄OH aq. pH>10

b) Change of colour at start: start point End: End point

c) -IMA: amino acetic acid complexone

d) -IDA: imino diacetic acid complexone

br: brownish dk: dark

pr: pure rd: reddish

Gy: grey Gr: green

(fl): fluorescence gr: greenish In: lemonish or: orangeish p: pinkish

v: violetish v: yellowish wk: weak Br: brown Crims: crimson

Or: orange Rd: red Y: yellow

TABLE II. Colour Change of Indicators in EDTA Titration in Neutral Medium

No.	Tit. ^{a)}	Colour of blank	Zn ²⁺			Co ²⁺			Cd ²⁺			Ni ²⁺		
			Colour ^{b)}		Error (%)	Colour ^{b)}		Error (%)	Colour ^{b)}		Error (%)	Colour ^{b)}		Error (%)
			Start	End		Start	End		Start	End		Start	End	
1	c	or Y	rd P	wk P (fl)	-0.13	p Or	br Or	0	Or	pr Y (fl)	0	rd P	wk Y (fl)	0
	d	p Or	rd P	wk P (fl)	0	—	—	—	rd P	Or	+0.12	p Rd	wk P (fl)	+0.23
	e	p Or (fl)	—	—	—	pr v Rd	or Rd	-0.26	rd P	wk P	+1.39	v Rd	dk or Rd	-0.95
2	c	Or (fl)	p br Or	wk or Y	+0.31	wk Or	or Y (fl)	0	v Rd	wk Or	0	v Rd	wk or Gr	0
	d	rd P	—	—	—	—	—	—	v Rd	rd P	0	or v Rd	wk or P	+0.48
	e	rd Crims	—	—	—	v Rd	wk v Rd	+0.52	pr v Rd	wk P	+0.93	pr v Rd	wk rd P	0

3	c	or Y	rd or Rd	y Or	+0.13	rd Or	wk Or	-0.26	wk P	y Or	0	dk p Or	wk y Or	+0.90
d	p Or	p Or	v Rd	p Or	+0.13	pr v Rd	wk dk v Rd	+0.26	v Rd	rd Or	0	dk rd P	wk rd Or	+0.94
e	rd Or	—	—	—	—	v Rd	wk v Rd	0	rd P	or P	+0.23	dk rd P	dk rd Or	0
4	c	or Y	wk v rd Or	wk or Y	0	wk p Y	br Y	+0.26	or Br	pr Or	+0.19	dk rd Br	wk or Br	+0.10
5	c	Y (fl)	p Or	Y (wk fl)	+0.26	or Y	Y (fl)	+0.52	p Or (fl)	gr Y (fl)	0	p Or (fl)	pr Or (fl)	+0.48
d	y Gr (fl)	—	—	—	—	—	—	—	rd Or	gr Y	+0.12	p Or	pr Or (fl)	+0.48
e	y Gr (fl)	—	—	—	—	rd P	p Or	0	rd P	p Or	+0.49	p Rd	p Or (fl)	+0.94
6	c	Or	wk p Or	or Y	-0.06	wk P	wk p Or	+0.26	or P	y Or	0	rd Or	wk Or	0
d	rd Or (fl)	—	—	—	—	P	wk p Or	+0.26	rd P	wk P	+0.93	rd Crims	rd Or	0
e	p Or (fl)	P	—	wk p Or	+0.13	or P	wk p Or	+0.28	—	—	—	—	—	—
7	c	y gr (fl)	Or	or Y (fl)	0	p Or	pr or Y	+0.77	rd P	ln Y	+0.81	rd Or	y Or (fl)	0
d	p Or (fl)	rd Or	—	or Y (fl)	+0.26	rd Crims	or P	0	or Crims	p Or (fl)	+0.69	p Rd	y Or (fl)	+0.23
e	wk Or (fl)	p Or	—	Or	+0.13	rd Crims	y Or	+0.77	rd Or	or Y (fl)	+0.69	—	—	—
8	c	wk p Y (fl)	p Or	Y (wk fl)	+0.26	v Rd	or Y (fl)	-0.26	Or (wk fl)	ln Y (fl)	+0.41	or P	Y (fl)	+0.16
d	wk p Or (fl)	or P	—	Y (wk fl) *	+0.13	—	—	—	y Or (fl)	pr Y (fl)	+0.41	rd P	p Or (fl)	+0.47
e	p Or (fl)	—	—	—	—	—	—	—	y Or (fl)	pr Y (fl)	+0.23	—	—	—
9	c	or P (fl)	gy or P	pr or Y (fl)	0	pr v Rd	Or (fl)	0	rd P	wk Or (fl)	+0.19	P	p Or	+0.23
d	Or (fl)	or P	—	wk or Y	+0.13	pr v Rd	p Or (fl)	-2.53	P	wk or P	+0.23	P	wk p Or (fl)	0
e	p Rd	or P	—	wk or Y	+0.13	wk v Rd	wk P	-1.50	—	—	—	—	—	—
10	c	Y (wk fl)	br Or	Y (wk fl)	0	rd Or	wk Y (fl)	+0.26	pr gr Y	ln Y	+0.23	or Y	pr Y (fl)	+0.23
d	wk or Y (fl)	p Or (fl)	—	Y (wk fl)	+0.62	or Rd	rd Or (fl)	+0.52	p Or (fl)	or Y (fl)	+0.05	—	—	—
11	c	wk p Or (fl)	rd Crims	Y (wk fl)	+0.13	rd Crims	or Y (fl)	0	rd Or	pr or Y (fl)	+0.12	rd Crims	or Y (wk fl)	+0.48
d	rd Or	crims P	—	Or (fl)	+0.26	p Crims	rd Or (fl)	+0.52	crims Rd	or Y (fl)	+0.19	rd Crims	rd Or (fl)	+0.23
12	c	wk p Or (fl)	rd Crims	Y (wk fl)	+0.13	rd Crims	or Y	+0.26	p Crims	or Y (fl)	+0.05	rd P	wk p Or	+0.23
d	p Or	br P	—	wk p Or (fl)	+0.26	p Crims	y Or (fl)	+0.26	pr Crims	wk p Or	+0.23	pr rd Crims	p Or	+0.23
e	br p Or (fl)	br P	—	wk p Or	+0.26	p Crims	y Or	-0.20	—	—	—	—	—	—
13	c	Or (wk fl)	br Or	pr Y (fl)	-0.41	br Or	or Y	+0.52	rd Or	or Y (fl)	+0.23	rd or Br	pr or Y	+0.10
d	or Y (fl)	—	—	—	—	wk p Or	wk or Y (fl)	+0.52	p Or (fl)	or Y (fl)	+0.19	—	—	—
15	c	or Y (fl)	rd Or	Y (wk fl)	+0.31	rd or P	pr Or	+0.18	rd p Or	pr or Y	+0.19	br Or	or Y	+0.10
d	p Or (fl)	—	—	—	—	or P	Or (fl)	+0.86	rd p Or	y Or (fl)	+0.23	rd crims	Or gy Or	+0.19

No.	Tit. ^{a)}	Colour of blank	Cu ²⁺				La ³⁺				No.	Tit. ^{a)}	Colour of blank	Cu ²⁺				La ³⁺			
			Colour ^{b)}		Error (%)	Colour ^{b)}	Error (%)	Colour ^{b)}	Error (%)	Colour ^{b)}				Error (%)	Colour ^{b)}	Error (%)	Colour ^{b)}	Error (%)			
			Start	End															Start	End	Start
1	c	or Y	v Rd	wk gr Y	0	or v Rd	rd p Or	-0.31	7	c	pr Y	rd P	gr Y	0	wk rd Crims	y Gr (fl)	+0.07				
	d	p Or	v Bl	p Or (fl)	-0.83	—	—	—	d	d	p Or	v Rd	y Gr	+0.81	—	—	—				
	e	p Or	rd V	wk p Or (fl)	0	—	—	—	e	e	wk Or (fl)	rd P	Or	+0.49	—	—	—				
2	c	Or (fl)	v Rd	none	-0.83	wk rd P	wk or Y	+0.18	8	c	wk or Y (fl)	rd Or	y Gr (fl)	0	Or	Y (wk fl)	+0.14				
	d	rd P	bl V	none	0	—	—	—	d	d	wk p Or (fl)	gr Y (fl)	pr Y (fl)	+0.17	—	—	—				
	e	rd Crims	bl V	none	-0.83	—	—	—	e	e	wk P (fl)	gy or Y (fl)	pr Y (fl)	+0.49	—	—	—				
3	c	y Or (fl)	v rd P	none	-0.83	v rd P	Or	-0.17	9	c	or P (fl)	v Rd	wk p Or	-0.17	rd P	wk Or (fl)	+0.14				
	d	p Or	rd V	dk or P	0	—	—	—	d	d	Or (fl)	rd V	wk P (fl)	0	rd Crims	pr rd Or	+0.14				
4	c	or Y	rd Or	gr Y	0	dk Br	p Or	-0.07	e	e	p Rd (fl)	v Rd	or Gr (fl)	+1.64	—	—	—				
	d	or Br	rd V	wk Y	-0.17	—	—	—	10	c	Or (wk fl)	or Y (gr fl)	Y (gr fl)	0	rd Or	pr Y (fl)	+0.14				
	e	or Br	bl V	p Or	-0.34	—	—	—	11	c	p Or (fl)	gy Or	pr gr Y	+0.14	rd P	or Y (fl)	-0.07				
5	c	y Or (fl)	or Y	pr y Gr	0	wk p Or (fl)	gy Y	+0.18	12	c	wk p Or (fl)	Y	gy Y	0	or rd P	y Or (fl)	+0.18				
	d	dk y Or (fl)	p Or (fl)	y Gr	0	—	—	—	13	c	p Or (fl)	pr Or	pr Gr	+0.17	wk or Y (fl)	Y (wk fl)	+0.07				
6	c	Or	v Or	Or	0	wk p Or (fl)	gy Y	+0.18	d	d	y Or (fl)	gy wk P (fl)	y Or (fl)	+0.32	—	—	—				
	d	rd Or (fl)	v Rd	p Or	-5.73	—	—	—	15	c	or Y (wk fl)	br Or	gr Gy	+0.17	—	—	—				
	e	rd Or (fl)	v Rd	p Or	-1.64	—	—	—	d	d	br Or	gy v Rd	pr or Y	+0.17	—	—	—				

a) Tit.: medium of titration

a: pH 2-3, b: dil. HNO₃ pH<3, c: hexamine buffer, d: NH₄OH-NH₄Cl buffer, e: NH₄OH aq. pH>10, f: NaOH soln. pH>10

b) Colour: change of colour at start point, End point

br: brownish dk: dark (fl): fluorescence gr: greyish

pr: pure rd: reddish v: violetish wk: weak

Gy: grey Gr: green Or: orange P: pink

In: lemonish gy: greenish

bl: bluish y: yellowish

V: violet Rd: red

or: orangeish

Br: brown

Y: yellow

p: pinkish

Crims: crimson

Cl-3',6',7'-OH·flan 体が滴定条件 c および pH 2.5 以下の液性で浅色性の変色を呈し金属指示薬となる。これは前報⁴⁾で認めたように OH·flan complexone 体の carboxymethylaminomethyl 基のもつキレート生成能および halogen 原子の助色効果⁵⁾のためと考えられる。I-3',6',7'-OH·flan 誘導体では 2',4'-I-3',6',7'-OH·flan のみが Th⁴⁺ に最適条件 a で利用でき、3',6',8'-OH·flan 誘導体では 4'-, 2',4'-置換 Cl-, Br-3',6',8'-OH·flan がだいたい色→黄色の浅色性の変色を示し金属指示薬となる。

(2) Bi³⁺ の滴定: 2',3',6',7'-OH·flan complexone, 3',6',7'-OH·flan complexone, 2',4'-Cl-, 4'-Br-3',6',7'-OH·flan は滴定条件 b の酸性域でも鮮明な変色を示し、滴定条件 a では 2',3',6',7'-OH·flan complexone, 3',6',7'-OH·flan complexone, 2',4'-Cl-, 4'-Br-, 2',4'-Br-3',6',7'-OH·flan 体が鋭敏な変色を示す。なお Th⁴⁺, Zr⁴⁺ が共存すると Bi³⁺ と同時滴定されて妨害するので分離する必要がある。

(3) Hg²⁺ の滴定: 酸性域で利用できる金属指示薬に Cu-PAN⁶⁾ があるが、それ以外の鋭敏な試薬は報告されていない。2',3',6',7'-OH·flan complexone, 3',6',7'-OH·flan complexone, 2',4'-Br-, 2',4'-Cl-3',6',7'-OH·flan が滴定 a の弱酸性域でも利用できるため共存イオンの影響が少ない。滴定 c においても 4'-Cl-, 2',4'-Cl-, Br-3',6',8'-OH·flan は浅色性の変色を示すため金属指示薬には利用できない。

(4) In³⁺ の滴定: 滴定 a (pH 2~3) で 3',6',7'-OH·flan, 2'-Cl-, 2'-Br-3',6',7'-OH·flan, I-3',6',7'-OH·flan 体以外の 2',3',6',7'-OH·flan 誘導体が鋭敏な変色で金属指示薬となる。

弱酸性～中性域で発色する金属の滴定 さきに認めたように弱酸性～中性域では多くの 2~4 価金属イオンと OH·flan 誘導体が発色するので金属指示薬に利用する時、共存イオンの影響を検討する必要がある。

(5) Cd²⁺ の滴定: 滴定条件 c で 2',3',6',7'-OH·flan complexone, 2'-Cl-, 2',4'-Cl-, 2',4'-Br-3',6',7'-OH·flan は鮮明な変色(紫赤色→赤紅色→黄だいたい色)を示し、滴定 d, e の塩基性域では OH·flan 体と金属 -OH·flan キレートのコントラストが弱く、Cd²⁺ 量大のときは沈殿が生成し、ためにほとんど金属指示薬として利用できない。塩基性域では Br-3',6',7'-OH·flan が深色性の変色で金属指示薬となる。滴定条件 c で Cu²⁺, Ni²⁺, Co³⁺ の共存は変色を妨害し、アルカリ土類金属イオンの共存は妨害しない。

(6) Co²⁺ の滴定: 滴定条件 c で 2',3',6',7'-OH·flan-IDA complexone, 2'-Cl-, 4'-Cl-, 2',4'-Cl-, 4'-Br-, 2',4'-Br-3',6',7'-OH·flan が深色性の変色で金属指示薬となる。また滴定 d, e では 2',3',6',7'-OH·flan, -OH·flan complexone, Cl-3',6',7'-OH·flan, Br-3',6',7'-OH·flan 体が浅色性の変色で利用できる。なお塩基性域では共存イオンの影響が大で滴定誤差も大きい。滴定条件 c では 2~4 価金属の共存は Co²⁺ 滴定を妨害する。

(7) Cu²⁺, Ni²⁺ の滴定: 滴定条件 c で Ni²⁺, Cu²⁺ と halogeno-3',6',7'-OH·flan 体は mono-<di-halogeno 置換の順序に深色性の変色(赤紅色→紫赤色→だいたい色→黄色)を示す。また I-3',6',7'-OH·flan 体および 1',3',6',8'-OH·flan 誘導体は浅色性(だいたい色→黄色)の不鋭敏な変色を示す。なお重金属イオンの共存は Cu²⁺, Ni²⁺ の滴定を妨害する。

(8) Zn²⁺ の滴定: 滴定条件 c で halogeno-3',6',7'-OH·flan は 2'-<4'-<2',4'-置換の順序に Zn²⁺ と深色性の変色を示し、とくに Br-3',6',7'-OH·flan 体が鮮明な変色を示す。滴定条件 d では 2',3',6',7'-OH·flan, -OH·flan complexone, 2'-, 4'-, 2',4'-置換 Cl-, Br-3',6',7'-OH·flan 体が金属指示薬に利用できるが 2~4 価金属イオンの共存は Zn²⁺ の滴定を妨害する。

(9) Pb²⁺ の滴定: 滴定条件 a で 2',3',6',7'-OH·flan-IDA complexone が紫赤色→黄色、滴定条件 c で 3',6',7'-OH·flan, I-3',6',7'-OH·flan 体以外の 2',3',6',7'-OH·flan 誘導体が金属指示薬に利用できる。滴定条件 e では OH·flan 体と OH·flan-Pb²⁺ キレートの色のコントラストが弱く滴定誤差が大となる。

(10) Ce³⁺ の滴定: 滴定条件 c で 4'-I-3',6',7'-OH·flan, 1',3',6',8'-OH·flan 誘導体以外の OH·flan 体が深色性の変色を示し金属指示薬となる。なおアルカリ土類金属以外の共存は滴定を妨害する。

塩基性域で発色する金属の滴定 (11) Ca²⁺ の滴定: OH·flan 体と Ca²⁺ は塩基性域で発色するが OH·flan 体が強塩基性域で不安定のためあまり鮮明な終末点を示さない。滴定 d の 2',3',6',7'-OH·flan, -OH·flan complexone, 2'-Cl-, 2',4'-Cl-, 2',4'-Br-3',6',7'-OH·flan 体は浅色性の変色で金属指示薬となる。なお halogeno-3',6',7'-OH·flan 体のうち Br-置換体がすぐれた変色を示す。

5) A. Jenickova, V. Suk, *et al.*: Collection Czechoslov. Chem. Commun., 21, 1257 (1958).

6) H. Flashka: Z. anal. Chem., 152, 77 (1956); 上野: “キレート滴定法” 107 (1960) (南江堂).

TABLE III. Colour Change of Indicators in EDTA Titration in Basic Medium

No.	Tit. ϕ	Colour of blank	Ca ²⁺			Mg ²⁺			Ba ²⁺		
			Colour ^{b)}		Error (%)	Colour ^{b)}		Error (%)	Colour ^{b)}		Error (%)
			Start	End		Start	End		Start	End	
1	d	p Or	—	—	—	pr rd P	wk p Or (fl)	-0.13	—	—	—
	e	wk p Or	—	—	—	wk v rd P	wk p Or (fl)	-1.13	—	—	—
2	d	rd P	v Rd	p Or (fl)	+0.45	—	—	—	—	—	—
	f	wk p Rd	—	—	—	P	v rd P	-0.13	—	—	—
3	d	p Or	pr rd P	wk p Or (fl)	-0.21	rd P	wk rd Or	+0.26	—	—	—
	e	rd Or	—	—	—	rd Crims	rd Or	0	—	—	—
	f	or P	v rd P	wk p Or	0	—	—	—	—	—	—
5	d	dk y Or (fl)	—	—	—	wk p Or (fl)	wk gr Y	-0.13	—	—	—
6	d	y Gr (fl)	—	—	—	Or	pr Y (fl)	+0.48	—	—	—
7	d	p Or	or P	pr Or (fl)	-0.21	pr rd Or	or Y (fl)	0	—	—	—
	e	wk Or (fl)	—	—	—	rd P	p Or	-4.57	—	—	—
8	d	Or (fl)	—	—	—	p Or (fl)	pr wk Y (fl)	0	p Or (fl)	or Y (fl)	-0.43
	e	wk p Or (fl)	or P	wk or Y (fl)	-0.53	p Or (fl)	Y (wk fl)	0	—	—	—
9	d	Or (fl)	or P	wk or Y	-0.53	or P	or Y	-0.13	—	—	—
10	d	or Y (fl)	wk or (fl)	pr Y (fl)	-0.87	—	—	—	—	—	—
	e	wk Or (fl)	rd Or (fl)	pr Y (fl)	0	—	—	—	—	—	—
	f	wk Or (fl)	rd Or (fl)	or Y	+0.23	—	—	—	—	—	—
11	d	rd Or (fl)	pr rd P	or Y (fl)	-0.23	rd or Br	y Or (fl)	+0.13	—	—	—
	e	wk rd Or	rd br Crims	pr Or (fl)	-0.23	—	—	—	—	—	—
	f	p Or (fl)	rd Crims	or Y	0	—	—	—	—	—	—
12	d	p Or	gy or p Or	wk p Or (fl)	+0.46	rd p Br	or Y (fl)	0	—	—	—
	f	p Or	gy rd Or	pr Or (fl)	+0.23	—	—	—	—	—	—

a) Tit.: medium of titration:

a: pH 2-3, b: dil. HNO₃ pH < 3, c: hexamine buffer, d: NH₄OH-NH₄Cl buffer, e: NH₄OH aq. pH > 10, f: NaOH soln. pH > 10

b) Change of colour at start point and end point

br: brownish
y: yellowish
Or: orange

dk: dark
wk: weak
P: pink

ln: lemonish
v: violetish
Rd: red

or: orangish
(fl): fluorescence
V: violet

p: pinkish
Br: brown
Y: yellow

pr: pure
Crims: crimson
rd: reddish
Gy: grey

(12) Mg^{2+} の滴定: 2',3',6',7'-OH-flan, 2'-Cl, 4'-Cl, Br-3',6',7'-OH-flan 体は塩基性域では浅色性の変色で、また 2',4'-Cl, Br-3',6',7'-OH-flan 体はやや鮮明な変色であるけれども金属指示薬となりうる。

これら 2',3',6',7'-OH-flan, 1',3',6',8'-OH-flan 誘導体を金属指示薬とすると Cd^{2+} はシアン化カリウム, triethanolamine (TEA) で, Co^{2+} はシアン化カリウム, acetylacetone (AA), thiosemicarbazide, thiourea (TU) で, また Pb^{2+} はシアン化カリウム, TEA, AA, ethylenediamine, TU でいんぺいするのが有効である。以上の結果, OH-flan complexone 体は OH-flan 体よりも変色の色調が鮮明であるが, 金属イオンに対する金属指示薬としての選択性は認められない。また halogeno-3',6',7'-OH-flan 体の金属指示薬としての変色の浅色性は $Br > Cl > I > none$ -3',6',7'-OH-flan 体および 2',4'-di > 2'-mono > 4'-mono-halogeno の順序になる。これは前報^{*1} の halogeno-3',5',6'-OH-flan 体の $Cl > Br > I > mono$ -3',5',6'-OH-flan および 2',4'-di > 4'-mono > 2'-mono-halogeno-3',5',6'-OH-flan の変色の色調順序と相異なる。なお 1',3',6',8'-OH-flan 誘導体は OH-flan 金属キレートと OH-flan 自体の色調のコントラストが弱く, その変色過程も不鮮明ではあるが 2'-mono < 4'-mono < 2',4'-di-halogeno-3',6',8'-OH-flan 体の順序に金属指示薬としての鋭敏性を示す。

実 験 の 部

金属指示薬の調製 2',3',6',7'-, 1',3',6',8'-OH-flan 誘導体の $10.0 \sim 5.0 \times 10^{-4}$ mole/L. MeOH または EtOH 液を調製した。

金属標準液の調製 前報^{*1} にしたがって調製し用時適宜に希釈した。

滴定法 滴定条件 a (NaOAc-AcOH buffer pH 3~4), a' (NH_4 OAc-AcOH buffer pH 3~4), b (dil. HNO_3 pH < 3), c (hexamine buffer pH 4~6), d (NH_4 Cl- NH_4 OH buffer pH 10), e (NH_4 OH soln. pH > 10), f (NaOH soln. pH > 10) について前報^{*1} にしたがって 2',3',6',7'-, 1',3',6',8'-OH-flan 誘導体の MeOH または EtOH 溶液を金属指示薬として 1.0×10^{-2} mole/L. EDTA 液でキレート滴定した。

終わりにのぞみ終始御懇篤な御指導, 御鞭撻を賜った東京薬科大学教授 長瀬雄三先生, 本学教授 大野武男先生 に謹んで感謝の意を表します。また終始御激励を戴いた本学学長 宮道悦男先生に深謝します。

岐阜薬科大学

薬 学 雑 誌
YAKUGAKU ZASSHI
86 (2) 148 ~ 153 (1966)

UDC 547.743.1.07 : 615.78

25. 浜口文子, 大木貞雄: 抗アセチルコリン作用を有するピロリジン誘導体の合成 (その 1) 1-Alkyl-3-(diphenylhydroxymethyl)pyrrolidine 類の合成

Fumiko Hamaguchi and Sadao Ohki: Synthesis of Pyrrolidine Derivatives with Anti-cholinergic Properties. I. Synthesis of 1-Alkyl-3-(diphenylhydroxymethyl)pyrrolidines.

(Tokyo College of Pharmacy^{*1})

3-(Diphenylhydroxymethyl)pyrrolidine derivatives (II, XI) were synthesized for anticholinergic action. II and XI were obtained by the Grignard reaction of ethyl 1-ethyl-3-pyrrolidinecarboxylate (I) and ethyl 1-ethyl-2-methyl-3-pyrrolidinecarboxylate (X), respectively, with phenylmagnesium bromide. I was obtained by oxidation of 1-ethyl-3-pyrrolidinemethanol with chromium trioxide and subsequent esterification. X was obtained from diethyl 2-methyl-4-oxo-1,3-pyrrolidinedicarboxylate (V) via VI, VII, VIII, and IX. X should occur in stereoisomers in which the methyl in 2-position and ethoxycarbonyl in 3-position are in *cis* or *trans* configuration and this fact was confirmed by gas chromatography and other methods.

(Received October 9, 1965)

^{*1} Women's Division, Ueno-sakuragi-cho, Taito-ku, Tokyo.

1) S. Ohki, *et al.*: Chem. Pharm. Bull. (Tokyo), 14, 187 (1966).